

ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС И МЕТОДЫ КОРРЕКЦИИ У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ КОРОНАРНОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ В ПЕРИОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ ПРЯМОЙ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ МИОКАРДА

М. В. Чумаков, А. А. Ефремов, Н. Ю. Зверева, А. В. Дублев, В. Х. Тимербаев,
И. Н. Федотова, Б. В. Давыдов, Н. И. Харитонов, Д. В. Маланьин, Я. Б. Бранд

Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н. В. Склифосовского, Москва

Oxidative Stress and Methods for Its Correction in Patients with Acute Coronary Circulatory Disorders During Perioperative Direct Myocardial Revascularization

M. V. Chumakov, A. A. Yefremov, N. Yu. Zvereva, A. V. Dublev, V. Kh. Timerbayev,
I. N. Fedotova, B. V. Davydov, N. I. Kharitonova, D. V. Malanyin, Ya. B. Brand

N. V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Care, Moscow

Цель работы. Исследование влияния антиоксиданта-кардиопротектора мексикора на состояние окислительного стресса у больных с острыми расстройствами коронарного кровообращения (ОРКК) в периоперационном периоде прямой реваскуляризации миокарда. **Материал и методы.** В исследование было включено 33 пациента с ОРКК, перенесших операцию коронарного шунтирования. Были сформированы 2 группы (основная и контрольная). Все больные до операции получали максимальные дозы антиангинальных и гипотензивных препаратов. Пациенты основной группы дополнительно получали мексикор. Все больные оперированы с применением искусственного кровообращения в режиме умеренной гипотермии. Показатели ПОЛ оценивали путем измерения в сыворотке крови содержания диеновых конъюгатов, малонового диальдегида, степени окисленности липидов сыворотки крови. О состоянии АОС в сыворотке крови судили по концентрации α -токоферола и церулоплазмينا. Для оценки выраженности дисбаланса в системе ПОЛ-АОС вычисляли интегральный показатель — коэффициент окислительного стресса К. **Результаты исследования.** Установлено, что у больных с ОРКК определяется высокий уровень окислительного стресса. Использование мексикора позволяет снизить уровень окислительного стресса, уменьшить дисбаланс в системе ПОЛ-АОС, улучшить кислородный баланс и сократительную способность сердца, а также уменьшить количество жизнеугрожающих нарушений ритма сердца. **Заключение.** Мексикор уменьшает выраженность окислительного стресса у больных с ОРКК в периоперационном периоде коронарного шунтирования. Стабилизация процессов липоперекисления под влиянием мексикора положительно сказывается на улучшение кислородного баланса и сократительной способности сердца, тем самым, снижая количество периоперационных осложнений. **Ключевые слова:** окислительный стресс, диеновые конъюгаты, малоновый диальдегид, α -токоферол, церулоплазмин, коронарное шунтирование, острое расстройство коронарного кровообращения, гемодинамика.

Objective: to study the effect of the antioxidant and cardioprotector mexicor on oxidative stress in patients with acute coronary circulatory disorders (ACCD) during perioperative direct myocardial revascularization. **Subjects and methods.** The study included 33 patients with ACCD who had undergone coronary bypass surgery. Two groups (a study group and a control one) were formed. Prior to surgery, all the patients received the maximum doses of antianginal and antihypertensive drugs. The study group patients additionally took mexicor. All patients were operated on under extracorporeal circulation and moderate hypothermia. Lipid peroxidation (LPO) indices were estimated via measurements of the serum levels of dienic conjugates, malonic dialdehyde, and the degree of serum lipid oxidability. The serum antioxidative system (AOS) was judged from the concentration of α -tocopherol and ceruloplasmin. The oxidative stress coefficient K, an integral index, was calculated to evaluate LPO-AOS imbalance. **Results.** High oxidative stress was found to be detectable in patients with ACCD. Mexicor lowers oxidative stress, diminishes LPO-AOS imbalance, improves oxygen balance and cardiac contractility, and reduces the number of life-threatening cardiac arrhythmias. **Conclusion.** Mexicor diminishes oxidative stress in patients with ACCD in the perioperative period of coronary bypass surgery. Mexicor-induced stabilization of LPO positively affects better oxygen balance and cardiac contractility, thus reducing the number of perioperative complications. **Key words:** oxidative stress, dienic conjugates, malonic dialdehyde, α -tocopherol, ceruloplasmin, coronary bypass, acute coronary circulatory disorder, hemodynamics.

В отечественной и зарубежной литературе в последнее десятилетие состоянию окислительного стресса при хирургическом лечении ИБС уделяется большое

внимание. В настоящее время с этой целью применяются различные группы лекарственных препаратов, влияющих на процессы тканевого обмена и регенерацию

тканей, но эффективность их остаётся недостаточной [1–4]. Поскольку собственный антиоксидантный резерв кардиомиоцитов в условиях реперфузионного стресса оказывается несостоятельным, что может привести к гибели части «оглушенного» и гибернированного миокарда, то, основываясь на определяющей роли активизации перекисного окисления липидов (ПОЛ) в патогенезе реперфузионного повреждения, с конца прошлого века широко обсуждается необходимость использования экзогенных антиоксидантов природного и синтетического происхождения в качестве ангио- и кардиопротекторов в терапии различных форм ИБС и её осложнений [5–10]. К одному из наиболее перспективных синтетических антиоксидантов относится мексикор (2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцинат). Установлено, что водорастворимые антиоксиданты (эмоксипин и мексикор) более эффективны в терапии неотложных состояний в кардиологии, чем известные жирорастворимые [11]. Необходимо подчеркнуть, что вследствие наличия в химической формуле мексикора метаболита цикла трикарбоновых кислот — сукцината, он проявляет более выраженные антигипоксические и противоишемические свойства, чем эмоксипин. Это происходит за счет быстрого ресинтеза АТФ в митохондриях ишемизированных клеток [12–15]. Клинические исследования показали эффективность применения мексикора для коррекции окислительного стресса (ОС) при стабильной и нестабильной стенокардиях, остром инфаркте миокарда [16]. Всё вышесказанное служит основанием для изучения возможности применения мексикора в качестве антиоксиданта-кардиоцитопротектора при операциях коронарного шунтирования у пациентов с острыми расстройствами коронарного кровообращения (ОРКК).

Цель работы — изучить характер влияния антиоксиданта-кардиоцитопротектора мексикора на состояние окислительного стресса у больных с острыми расстройствами коронарного кровообращения в периоперационном периоде прямой реваскуляризации миокарда.

Материалы и методы

В исследование было включено 33 пациента с ОРКК (28 мужчин и 5 женщин) в возрасте от 42 до 69 лет (в среднем 56 ± 2 года), перенесших операцию коронарного шунтирования. Подавляющее большинство больных — 25 (76%) имели в анамнезе инфаркт миокарда, у 8 из них — с исходом в хроническую аневризму левого желудочка, потребовавшую хирургического вмешательства. В экстренном порядке на фоне острого инфаркта миокарда оперированы 9 человек (27%) (2 — с Q-образующим и 7 — ИМ без зубца Q). По данным коронароангиографии все больные имели критическое многосудистое поражение коронарных артерий, у большинства из них — 25 (76%) диагностирован стеноз ствола левой коронарной артерии или его эквивалент. Фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) составила в среднем $45 \pm 7\%$.

Методом случайной выборки были сформированы 2 группы пациентов по 17 и 16 человек в каждой (основная и контрольная). В первую — основную группу включены: 14 мужчин (82%) и 3 женщины (18%). Вторая контрольная группа состояла из 14 мужчин (88%) и 2-х женщин (12%). Пациенты обеих групп не имели достоверных различий по

клиническим и лабораторным показателям, а также по наличию сопутствующей патологии. В каждой из групп ретроспективно по результатам исследования были выделены по одной подгруппе, в которую вошли пациенты, оперированные с острым инфарктом миокарда или ранней постинфарктной стенокардией. В первой подгруппе их было 5 человек, во второй — 4. Все больные до операции получали максимальные дозы антиангинальных и гипотензивных препаратов, входящих в схему лечения ишемической болезни сердца (нитраты, β -блокаторы, блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы АПФ, антикоагулянты). Пациенты основной группы дополнительно получали мексикор по следующей схеме. До операции больные на протяжении 5–7 дней принимали препарат по 0,3 г/сут перорально (у экстренных больных в качестве предоперационной подготовки препарат вводили внутривенно в дозе 0,3 г болюсно). Интраоперационно мексикор вводили внутривенно болюсно из расчета 6–9 мг/кг на этапах стернотомии, канюляции аорты и правого предсердия, снятия поперечного зажима с аорты, пуска кровотока по коронарным артериям (реперфузия). Помимо этого мексикор также вводили в составе кардиopleгического раствора из расчета 5–7 мг/кг. В послеоперационном периоде мексикор назначался *per os* по 0,3 г/сут в течение 7–10 дней с целью закрепления достигнутого эффекта.

Все больные оперированы с применением искусственного кровообращения (ИК) в режиме умеренной гипотермии ($30\text{--}32^\circ\text{C}$) и фармакохолодовой кардиopleгии препаратом «Консол» в корень аорты. Продолжительность ИК в среднем составила 110 ± 6 мин, ишемии миокарда — 65 ± 5 мин.

Анестезиологическое пособие включало накануне операции премедикацию вечером — феназепам 1 мг внутрь, утром за 40 минут до подачи больного в операционную — промедол 2% — 1 мл п/к и реланиум 10 мг в/м. Для индукции в анестезию у больных с удовлетворительной сократимостью миокарда (ФВ $> 40\%$) применяли мидазолам $0,147 \pm 0,056$ мг/кг, фентанил $0,004 \pm 0,0002$ мг/кг. У пациентов с низкой сократимостью миокарда (ФВ $< 40\%$) наряду с бензодиазепинами использовали кетамин $0,85 \pm 0,13$ мг/кг. ИВЛ проводили наркозно-дыхательным аппаратом Datex-Ohmeda кислородно-воздушной смесью с $\text{FiO}_2 = 0,5$. Поддержание анестезии осуществляли постоянным введением при помощи шприцевого дозатора фентанила $4,7 \pm 0,4$ мкг/кг/час, ингаляцией севофлурана (Севоран, Abbott Laboratories Ltd, Great Britain) в потоке свежего газа 1,5–2,0 л/мин (МАК от 0,5 до 2,0) или галотана (МАК 0,5–1,5). Миоплегия поддерживалась ардуаном $2,0 \pm 0,01$ мг/час.

С целью исследования показателей центральной гемодинамики на операционном столе больным проводили зондирование правых отделов сердца и легочной артерии катетером Swan-Ganz. Регистрировали артериальное давление (АД), давление в легочной артерии (ДЛА), среднее давление в правом предсердии и давление заклинивания легочных капилляров (СДПП, ДЗЛК). Сердечный выброс (СВ) определяли методом термодилуции. ЭКГ регистрировалась в I, II, III, AVL, AVF, AVR, V5 отведениях с компьютерным анализом положения сегмента S-T. Интраоперационное холтеровское мониторирование ЭКГ производилось аппаратом «Schiller MT-200».

Исследование показателей ПОЛ и АОС проводили за 7 суток до операции (I этап), в начале оперативного вмешательства (II этап), в конце операции (III этап) и через 7 суток после операции (IV этап). Показатели ПОЛ оценивали путем измерения в сыворотке крови содержания первичных (диеновые конъюгаты, ДК) [17] и вторичных (малоновый диальдегид, МДА) продуктов ПОЛ [18], степени окисленности (СО) липидов сыворотки крови [19]. О состоянии антиоксидантной системы (АОС) в сыворотке крови судили по концентрации основного эндогенного антиоксиданта α -токоферола (ТФ) [20] и внеклеточного адаптивного антиоксидантного фермента церулоплазмينا (ЦП) [21]. Для оценки выраженности дисбаланса в системе ПОЛ-АОС вычисляли

Таблица 1

Динамика показателей ПОЛ и АОС у больных с ОРКК на этапах исследования ($M \pm m$)

Показатель	Группа больных	Норма	Значения показателей на этапах исследования			
			I	II	III	IV
ДК	Основная		2,19±0,23	1,93±0,14	1,58±0,15*	1,84±0,12
ΔD233 мг•мл	Контрольная	0,62±0,03	1,48±0,13****	1,68±0,17	1,29±0,17	1,93±0,23***
МДА, мкмоль/л	Основная		3,18±0,34	2,9±0,28	2,45±0,24	2,85±0,24
	Контрольная	1,24±0,07	3,77±0,44	3,54±0,3	3,04±0,35	3,32±0,42
СО	Основная		0,47±0,02	0,46±0,02	0,39±0,02**, ***	0,45±0,02***
D233/ΔD218	Контрольная	0,54±0,02	0,43±0,04	0,42±0,04	0,37±0,04	0,43±0,04
ТФ, мкг/мг•мл	Основная		4,19±0,27	4,23±0,33	3,89±0,37	4,28±0,29
	Контрольная	3,24±0,15	4,48±0,37	4,56±0,5	4,15±0,27	4,04±0,29
ЦП, мг/100 мл	Основная		41,8±2,7	37,1±2,3	29,2±2,2**	57,1±6,0*, ****
	Контрольная	31,8±2,1	43,2±3,3	42,7±4,2	32,1±2,4**	51,5±4,00
Коэффициент К, усл. ед.	Основная		4,84±0,66	4,29±0,58	4,00±0,61	2,58±0,32**, ***
	Контрольная	1,12±0,10	3,42±0,55	3,79±0,65	3,22±0,62	3,39±0,44

Примечание. * — $p < 0,05$ — достоверное различие по сравнению с первым этапом; ** — $p < 0,01$ — достоверное различие по сравнению с первым этапом; *** — $p < 0,05$ — достоверное различие по сравнению с предыдущим этапом; **** — $p < 0,001$ — достоверное различие по сравнению с предыдущим этапом; ***** — $p < 0,01$ — достоверное различие между группами.

интегральный показатель — коэффициент окислительного стресса K , согласно формуле [22]:

$$K = \frac{[DK_i / DK_n \times MDA_i / MDA_n \times CO_i / CO_n] \div [T\Phi_i / T\Phi_n \times ЦП_i / ЦП_n]}{[T\Phi_i / T\Phi_n \times ЦП_i / ЦП_n]}$$

где показатели с индексом i соответствуют значениям у больных, а показатели с индексом n — нормальным значениям. При сохранении баланса ПОЛ-АОС коэффициент $K = 1,12$ [23].

Статистическую обработку материала осуществляли с помощью пакета прикладных программ STATISTICA-6, используя методы дисперсионного и корреляционного анализа. Вычисляли среднее значение (M), стандартное отклонение (s), ошибку средней величины (m). Разницу средних величин оценивали с помощью непараметрического метода (критерии Вилкоксона) и признавали ее достоверной при вероятности $p < 0,05$. Зависимости между анализируемыми показателями оценивали с помощью коэффициента Спирмана и Кендалла r , признавая выявляемые связи достоверными при вероятности $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Согласно данным, представленным в табл. 1, у больных исследуемых групп (основной и контрольной) исходно наблюдали существенные нарушения в системе ПОЛ-АОС. Так, в плазме крови содержание первичных продуктов перекисного окисления ДК было выше нормы в 3,5 и 2,4 раза, соответственно, причем в основной — достоверно выше, чем в контрольной на 48% ($p < 0,01$). Исходное количество МДА также было повышено в обеих группах по отношению к норме: в 2,6 и 3,0 раза, соответственно. Показатель СО, наоборот, изначально был ниже нормы на 13 и 20%. Несмотря на исходно незначительно повышенный уровень ТФ и ЦП (в 1,3 и 1,4 раза от нормы в обеих группах), общий уровень окислительного стресса был высоким в обеих группах, о чем свидетельствует значительное увеличение интегрального показателя K в 4,32 и в 3,05 раза относительно его нормального значения. Эти данные являются характерными для нестабильной стенокардии и острого инфаркта миокарда [7].

На II этапе мы наблюдали разнонаправленные изменения в исследуемых группах: в основной — уровень

ДК снизился на 12% относительно I этапа, в контрольной он, наоборот, увеличивается на 14% ($p > 0,05$). Концентрация МДА, СО, а также ТФ практически не изменилась. В результате коэффициент K в основной группе недостоверно снизился на 11%, а в контрольной — увеличился на 11% по сравнению с началом исследования ($p > 0,05$). Статистическая недостоверность результатов не дает оснований для убедительных выводов об антиоксидантной эффективности капсулированных форм препарата в результате 5—7-дневной предоперационной подготовки больных. Однако, ретроспективно анализируя показатели уровня СО у больных с исходно значительно повышенным коэффициентом K (в среднем $7,31 \pm 0,56$, это больные с ОИМ и ранней постинфарктной стенокардией, $n=5$) следует отметить, что у них на фоне лечения мексикором этот показатель достоверно снижался относительно своего первоначального уровня на 38% ($p < 0,01$), в то время как у аналогичных больных из контрольной группы ($n=4$) с исходно высоким значением коэффициента K ($5,74 \pm 0,73$) снижение наблюдалось всего на 7% ($p > 0,05$).

В конце операции (III этап) наблюдалась дальнейшая положительная динамика в направлении уменьшения степени выраженности процессов окисления, особенно заметная в основной группе, где происходило достоверное снижение уровня ДК по сравнению с исходным его значением на 28% ($p < 0,05$), тогда как в контрольной группе этот показатель снижался всего на 13% ($p > 0,05$). Уменьшение концентрации МДА по сравнению с исходными значениями также было заметно в основной группе: 23% против 19% в контрольной. Наблюдалось также достоверное снижение СО в основной группе на 17% от исходного ($p < 0,01$) и на 15% по сравнению с предыдущим этапом ($p < 0,05$); в контрольной группе СО снижалась на 13% только в сравнении с первоначальным значением.

В конце операции в показателях АОС регистрировалось статистически значимое снижение уровня ЦП в обеих группах по сравнению с исходными значениями:

Таблица 2

Параметры центральной гемодинамики на этапах исследования ($M \pm m$)

Показатель	Значения показателей на этапах исследования			
	начало операции		конец операции	
	контрольная группа	основная группа	контрольная группа	основная группа
ЧСС	69±4	69±4	83±3**	80±2*
АДср.	91±3	94±3	84±2*	86±3
ЦВД	11±1	10±1	12±1	10±1
ДЛАср.	25±2	20±1	23±2	20±1
ДЗЛК	14±2	12±1	14±2	12±1
СИ	2,5±0,1	2,5±0,1	2,6±0,1	3,0±0,1#, *
УИ	38,1±2,8	40,4±3,1	32,3±1,8	37,4±2,1#
ИОПСС	2655±179	2693±158	2342±153	2006±97**
ИСЛС	339±29	284±37	293±35	195±20*
ИУРЛЖ	40,1±3,3	43,9±3,4	31,0±1,9*	36,6±2,0
ИУРПЖ	6,4±0,8	5,1±0,6	5,2±0,8	5,0±0,6

Примечание. # — $p < 0,05$ достоверность различий между группами; ** — $p < 0,01$ достоверность различий между этапами; * — $p < 0,05$ достоверность различий между этапами.

на 30% в основной ($p < 0,01$) и на 26% в контрольной ($p < 0,01$). Уровень ТФ незначительно и равномерно снижался в обеих группах на 7% относительно I этапа. В результате коэффициент K продолжал тенденцию к снижению в обеих группах по сравнению с I этапом (17 и 6%, соответственно, $p > 0,05$). Однако, если вновь обратить внимание на выделенные подгруппы тяжелых больных, то у пациентов, леченных мексикором, коэффициент K достоверно снизился по сравнению с исходным уровнем на 40%, а у контрольных — на 30% ($p < 0,05$). Следует отметить, что на этапе окончания операции нельзя исключить существенного влияния гемодилюции на концентрацию в крови больных продуктов ПОЛ и антиоксидантов.

На заключительном этапе исследования (IV этап) наблюдалась тенденция к интенсификации ПОЛ, особенно заметная в контрольной группе. Это проявлялось достоверно значимым увеличением концентрации ДК на 50% относительно III этапа ($p < 0,05$) и на 30% относительно I этапа ($p < 0,01$), в то время как в основной группе уровень ДК повысился незначительно, всего лишь на 16% по сравнению с III этапом. Концентрация МДА достоверно увеличилась относительно III этапа в обеих группах на 16 и 11%, соответственно, оставаясь, ниже исходной на 10% в основной группе и на 12% — в контрольной. Показатель СО возрастал относительно III этапа в основной группе на 15% ($p < 0,05$) и в контрольной на 16% ($p > 0,05$), оставаясь неизменным по отношению к исходному значению. В противовес прооксидантам происходило увеличение уровня антиоксидантов, наиболее заметное в основной группе: уровень ЦП возрастал на 96% по сравнению с III этапом ($p < 0,001$) и относительно исходного значения — на 37% ($p < 0,01$). В контрольной группе концентрация ЦП увеличивалась на 61% ($p < 0,01$) и 19% ($p < 0,05$), соответственно. Концентрация ТФ возрастала в основной группе на 11% ($p > 0,05$). В контрольной группе содержание ТФ существенно не отличалось от предыдущих этапов. Повышение уровня эндогенного АО, возможно, происходило компенсаторно в ответ на активизацию процессов ПОЛ

[24]. В итоге коэффициент окислительного стресса K в основной группе уменьшился статистически достоверно по отношению к III этапу на 35% ($p < 0,05$) и на 47% ($p < 0,01$), в сравнении с начальным его значением. В группе контроля коэффициент K недостоверно возрос на 5% по сравнению с III этапом и не отличался от своего исходного значения. В подгруппе тяжелых больных динамика коэффициента K наиболее выражена в основной группе, где он снижался на 58% относительно исходного состояния ($p < 0,001$), в то время как в группе сравнения он недостоверно снижался на 26%.

На основании вышеизложенного можно сделать заключение, что у больных с острыми расстройствами коронарного кровообращения отмечается выраженный дисбаланс между состоянием процессов ПОЛ и эндогенной антиоксидантной системы в сторону преобладания процессов пероксидации, что является важным патогенетическим фактором, оказывающим влияние на течение периоперационного процесса. Включение в схему лечения метаболического цитопротектора мексикора уменьшает выраженность лабораторных проявлений окислительного стресса у больных с острыми расстройствами коронарного кровообращения в периоперационном периоде коронарного шунтирования. Также следует заметить, что эффекты мексикора наиболее демонстративно проявлялись у пациентов с высоким уровнем окислительного стресса.

Ретроспективный анализ влияния антиоксидантной терапии на течение интраоперационного периода у больных с ОРКК показал, что использование мексикора в достаточной степени влияет на стабильность гемодинамических показателей (табл. 2). Из данных таблицы видно, что показатели центральной гемодинамики больных сравниваемых групп исходно не имели между собой достоверных различий. К концу операции отмечалось, что в группе больных, получавших мексикор, выявлено увеличение сердечного индекса (СИ) на 20% по отношению к его начальному значению ($p < 0,05$) и на 12% по сравнению с таковым в контрольной группе ($p < 0,05$). Индекс периферического сосудистого сопро-

тивления (ИОПСС) к концу операции снизился в основной группе на 26% от своего исходного значения ($p < 0,01$), а в контрольной — на 12% ($p > 0,05$). Индекс сопротивления легочных сосудов (ИСЛС) также заметно снизился в основной группе на 31% от исходного уровня ($p < 0,05$), чем в контрольной группе — на 14% ($p > 0,05$). Индекс ударной работы левого желудочка (ИУРЛЖ) к концу операции уменьшился на 17% в основной группе ($p > 0,05$) и на 22% в контрольной ($p < 0,05$). Индекс ударной работы правого желудочка (ИУРПЖ) достоверно снизился на 19% в контрольной группе, в основной этот показатель существенно не изменялся.

Исследование кислородтранспортной функции крови выявило статистически достоверные изменения в доставке и потреблении кислорода. В конце операции коронарного шунтирования доставка кислорода тканям в группе, получавшей мексикор, соответствовала физиологической норме и была на 16% выше, чем в контрольной группе. Потребление кислорода в контрольной группе за период операции уменьшилось от исходного на 20%, в то же время у больных основной группы потребление кислорода в конце операции увеличилось на 36% ($p < 0,05$).

Нами также был проведен корреляционный анализ, показавший, что у больных, получавших мексикор, между уровнем МДА в плазме крови и основными показателями гемодинамики определяется тесная взаимосвязь: МДА и СО — $r = -0,5$ ($p < 0,05$); МДА и УИ — $r = -0,68$ ($p < 0,004$); МДА и СИ — $r = -0,67$ ($p < 0,005$); МДА и ИУРЛЖ — $r = -0,67$ ($p < 0,005$). В контрольной группе между продуктами ПОЛ и ЦГ взаимосвязь была слабая. На основании вышеизложенных данных можно предположить, что в основной группе больных использование мексикора оказывало влияние на показатели ЦГ посредством воздействия на вторичный продукт ПОЛ — МДА.

По результатам интраоперационного холтеровского мониторингирования также следует отметить, что реперфузионные изменения миокарда были выражены в контрольной группе, где чаще возникали ишемические проявления на ЭКГ — 66,7% против 50% в основной ($p > 0,05$). Наиболее высокий процент эпизодов нарушений сердечного ритма в виде частой желудочковой экстрасистолы, желудочковой тахикардии, суправентрикулярной тахикардии наблюдался в раннем

реперфузионном периоде в контрольной группе — 66,7, против 35,7% в основной. Спонтанное восстановление синусового ритма после ишемии миокарда чаще наблюдалось в основной группе — 71,4%, тогда как в контрольной группе это происходило в 58,3% случаев ($p > 0,05$).

Послеоперационный период в обеих группах больных протекал относительно гладко, без выраженных метаболических и гемодинамических нарушений. Однако, следует заметить, что в контрольной группе достоверно чаще отмечались пароксизмы мерцательной аритмии, возникающие на 2–3-и сутки после операции, — у 9 пациентов (56%), тогда как в основной группе — только у 4 (24%) ($p < 0,05$).

Роль свободнорадикальных процессов (СРП) в патогенезе реперфузионных аритмий также подтверждается литературными данными, раскрывающими значение таких аритмогенных механизмов, как повышение уровня СЖК, нарушение ионного баланса и «энергетический голод» клетки [25–28]. Полученные данные согласуются с результатами других исследований и позволяют дать патогенетически обоснованные рекомендации для назначения мексикора в качестве профилактического антиаритмического средства.

Заключение

У больных с острыми расстройствами коронарного кровообращения наблюдается повышенная активность СРП, обусловленная дисбалансом в системах ПОЛ и АОС, что является важным патогенетическим фактором, оказывающим влияние на течение периоперационного процесса. Метаболический цитопротектор мексикор уменьшает выраженность окислительного стресса у больных с острыми расстройствами коронарного кровообращения в периоперационном периоде коронарного шунтирования. Стабилизация процессов липопереокисления под влиянием мексикора положительно сказывается на улучшении кислородного баланса и сократительной способности сердца, тем самым, снижая количество периоперационных осложнений. Использование антиоксидантного цитопротектора мексикора в комплексе антиаритмических препаратов позволяет уменьшить количество жизнеугрожающих нарушений ритма сердца в периоперационном периоде коронарного шунтирования у больных с ОРКК.

Литература

1. Гордеев И. Г., Бекшиу Е. А., Люсов В. А. и соавт. Оценка влияния миокардиальных цитопротекторов на процессы перекисного окисления липидов у больных стабильной стенокардией до и после хирургической реваскуляризации миокарда. Рос. кардиологический журн. 2005; 3: 41–46.
2. Андрианова М. Ю., Палюлина М. В., Кукаева Е. А., Мильчаков В. И. Перекисное окисление липидов и содержание средних молекул при операциях на сердце с искусственным кровообращением. Анестезиология и реаниматология 2001; 2: 33–35.
3. Tinerir B., Colak O., Alata O. et al. Measurement of troponin T to detect cardioprotective effect of trimetazidine during coronary artery bypass grafting. Ann. Thorac. Surg. 1999; 68: 2173–2176.
4. Сернов Л. Н., Смирнов Л. Д., Шапошникова Г. И., Гуранова Н. Н. Клинико-экспериментальное исследование противоишемической и гипоперлипидемической активности мексикора. Клинические исследования лекарственных средств в России 2004; 1: 24–28.
5. Буймов Г. А., Максимов И. В., Перчаткин В. А. и соавт. Влияние биооксиданта гистохрома на повреждения миокарда при реперфузионной терапии у больных инфарктом миокарда. Терапевт. архив 2002; 8 (74): 16–21.
6. Маколкин В. И., Бузиашвили Ю. И., Осадчий К. К., Асымбекова Э. У. Сравнение эффективности реваскуляризации и медикаментозной терапии с применением триметазидина в восстановлении функций спящего миокарда. Кардиология 2001; 5: 18–25.
7. Голиков А. П., Голиков П. П., Давыдов Б. В. и соавт. Перекисное окисление липидов при ишемической болезни сердца. Физиология человека 1997; 6 (23): 49–57.
8. Меньшикова Е. Б., Ланкин В. З., Зенков Н. К. и соавт. Окислительный стресс. Проксиданты и антиоксиданты. М.: Слово; 2006.
9. Mickle D. A., Weisel R. D., Burton G. W., Ingold K. U. Effect of orally administered alpha-tocopherol acetate on human myocardial alpha-tocopherol levels. Cardiovasc. Drugs Ther. 1991; 5 (Suppl. 2): 309–312.

10. *Yau T. M., Weisel R. D.* Vitamin E for coronary bypass operation. A prospective, double-blind, randomized trial. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1994; 108 (2): 302–310.
11. *Голиков А. П., Полумисков В. Ю., Михин В. П. и соавт.* Антиоксиданты — цитопротекторы в кардиологии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2004; 6 (2): 66–74.
12. *Ланкин В. З., Тихадзе А. К., Беленков Ю. Н.* Антиоксиданты в комплексной терапии атеросклероза: Pro et Contra. Кардиология 2004; 2: 72–81.
13. *Лукьянова Л. Д.* Метаболические эффекты 3-оксипиридина сукцината. Хим.-фарм. журн. 1990; 8: 8–11.
14. *Asaka N., Muranaka Y., Kirimoto T., Miyake H.* Cardioprotective profile MET-88, an inhibitor of carnitine synthesis and insulin during hypoxia in isolated rat hearts. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 1998; 12 (2): 158–163.
15. *Lopaschuk G. D.* Trimetazidine in AMI. *Eur. Heart J.* 2001; 22 (11): 977–978.
16. *Голиков А. П., Давыдов Б. В., Руднев Д. В. и соавт.* Влияние мексикора на окислительный стресс при остром инфаркте миокарда. Кардиология 2005; 7 (45): 21–26.
17. *Каган В. Е., Орлов В. Е., Прилико Л. Л.* Проблема анализа продуктов перекисного окисления липидов. М.: ВИНТИ; 1986. 136.
18. *Гаврилов В. Б., Гаврилова А. Р., Мажуль Л. М.* Анализ методов определения продуктов перекисного окисления липидов в сыворотке крови по тесту с тиобарбитуровой кислотой. *Вопр. мед. химии* 1987; 1: 118–122.
19. *Биленко М. В.* Ишемические и реперфузионные повреждения органов (молекулярные механизмы, пути предупреждения и лечения). М.: Медицина; 1989.
20. *Duggan D. E.* Spectrofluorometric determination of tocopherols. *Arch. Biochem. Biophys.* 1959; 84 (1): 116–122.
21. *Ravin H. A.* An improved colorimetric enzymatic assay of ceruloplasmin. *J. Lab. Clin. Med.* 1961; 58 (1): 161–168.
22. *Давыдов Б. В., Полумисков В. Ю., Голиков П. П., Голиков А. П.* Интегральная оценка баланса перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы. Клиническая и лабораторная диагностика. В кн.: 4 Всесоюз. съезд специалистов по лабораторной диагностике. Тез. докл. М.; 1991. 48–49.
23. *Голиков А. П., Михин В. П., Полумисков В. Ю. и соавт.* Эффективность цитопротектора мексикора в неотложной кардиологии. Терапевт. архив 2004; 4 (76): 60–65.
24. *Schindler R.* Plasma vitamin E and A changes during cardiopulmonary bypass and in the postoperative course. *Landgenbecks Arch. Surg.* 2003; 387 (9–10): 372–378.
25. *Asano M., Susuki Y., Shinohara R. et al.* Studies on the behavior of lipid peroxide in reperfusion induced arrhythmia. *Rinsho Byori.* 1989; 37 (9): 980–987. Japanese.
26. *Burnez R.* Reperfusion arrhythmia: myth or reality. *Ann. Emerg. Med.* 1989; 18 (4): 240–243.
27. *Lussneri B. R.* Myocardial ischemia, reperfusion and free radicals injury. *Am. J. Cardiol.* 1990; 65 (19): 141–231.
28. *Priori S. G., Mantica M., Napolitano C., Schwartz P. J.* Early after depolarisations induced in vivo by reperfusion of ischemic myocardium. A possible mechanism for reperfusion arrhythmias. *Circulation* 1990; 81 (6): 1911–1920.

Поступила 09.11.07

ОБЩАЯ РЕАНИМАТОЛОГИЯ

Научно-практический журнал «Общая реаниматология»,
входящий в перечень ВАК РФ, предназначен для врачей анестезиологов-реаниматологов
и научных сотрудников

Тематика журнала: патогенез, клиника, диагностика, лечение, профилактика и патологическая анатомия критических, терминальных и постреанимационных состояний. Вопросы оказания догоспитальной помощи при критических состояниях. Вопросы обучения населения и медицинского персонала приемам оказания неотложной помощи при критических состояниях.

Аудитория: лечебные учреждения; высшие учебные заведения медицинского профиля; медицинские учреждения последипломного образования, Федеральные и региональные органы управления здравоохранением, медицинские научно-исследовательские институты; медицинские библиотеки.

ПОДПИСКА

В любом почтовом отделении связи по каталогу «Роспечать»

- индекс 46338 — для индивидуальных подписчиков
- индекс 46339 — для предприятий и организаций